

# Fibroblastikasvutekijä 21 kriittisen sairauden yhteydessä

Ville Lievonen

Lääketieteen kandidaatti

Clinicum

Helsinki 5.11.2019

Tutkielma

[ville.lievonen@helsinki.fi](mailto:ville.lievonen@helsinki.fi)

Ohjaaja: Johanna Hästbacka

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

## Tiivistelmä

Fibroblastikasvutekijä 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) on elimistön glukoosi- ja rasva-aineenvaihduntaa sekä energiatasapainoa säätelevä hormoni. Se säätelee myös elimistön vastetta erilaisiin stressitiloihin. Kriittinen, eli henkeä uhkaava sairaus saa aikaan stressivasteen, jossa elimistön tulehdusjärjestelmä aktivoituu ja hermoston toiminta ja hormonien erityis muuttuu. Mitokondrioiden ja solulimakalvoston toiminnan häiriöitä on alettu pitämään keskeisinä mekanismeina kriittisen sairauden synnyssä, ja FGF21:n ilmentymisen on osoitettu lisääntyvän näiden soluelinten normaalin toiminnan häiriintyessä. Tätä taustaa vasten on mahdollista, että FGF21 on osana elimistön stressivastetta kriittiseen sairauteen ja se voi toimia merkkiaineena solutason toimintahäiriöistä. Tämän katsauksen tarkoituksena oli koota tutkimukset, jotka käsittelevät FGF21:tä akuutisti tai kriittisesti sairailta ihmisillä. Artikkeleita haettiin kahdeksasta eri tietokannasta, ja hakukriteerit täyttäviä tutkimuksia löytyi yhteensä kolmesta. Artikkelit käsittelivät useita erilaisia akuutisti tai kriittisesti sairaita potilasjoukkoja. Akuutisti ja kriittisesti sairailta FGF21-pitoisuudet ovat kohonneita kontrollihenkilöihin nähden, ja pitoisuudet saavuttivat huippunsa pääosin sairauden ensimmäisen vuorokauden aikana. Osassa potilaskohorteja FGF21-pitoisuudet korreloivat taudin vakavuuden ja kliinisten päätetapahtumien, kuten kuolleisuuden, kanssa. Näiden tulosten valossa on mahdollista, että FGF21 toimii osana elimistön stressivastetta kriittiseen sairauteen, tai se on merkkiaine kriittisesti sairaan solutason toimintahäiriöistä. Toistaiseksi tutkimukset ovat pääosin pienillä potilasjoukoilla tehtyjä havainnoivia tutkimuksia, joten jatkotutkimus tulee osoittamaan näiden hypoteesien oikeellisuuden.

MeSH terms: critical illness, fibroblast growth factors, humans

# Sisällysluettelo

<b>1 Johdanto .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Menetelmät.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Tulokset .....</b>	<b>6</b>
3.1 Fibroblastikasvutekijä 21 kriittisesti sairailta potilailla.....	6
3.2 Fibroblastikasvutekijä 21 infektiopotilailla .....	7
3.3 Fibroblastikasvutekijä 21 akuuttia koronaarisyndroomaa sairastavilla.....	8
3.4 Fibroblastikasvutekijä 21 akuuttia maksan vajaatoimintaa sairastavilla.....	9
3.5 Fibroblastikasvutekijä 21 muiden akuuttien sairauksien yhteydessä .....	9
<b>4 Pohdinta.....</b>	<b>11</b>
4.1 FGF21-pitoisuuksien muutokset akuutisti tai kriittisesti sairastuneilla ja pitoisuuksien korrelaatio kuolleisuuteen ja sairauden vakavuuteen.....	12
4.2 Verenkierrrossa olevan FGF21:n synteesi ja eliminaatio akuutisti tai kriittisesti sairailla.....	13
4.3 FGF21 kriittisesti sairaalla.....	14
<b>Lähteet .....</b>	<b>16</b>
<b>Liitteet.....</b>	<b>20</b>

# 1 Johdanto

Fibroblastikasvutekijä 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) on fibroblastikasvutekijöiden perheeseen kuuluva molekyyli. Fibroblastikasvutekijöillä on moninaisia vaikutuksia muun muassa solujen kasvuun ja erilaistumiseen sekä sikiön kehitykseen. Fibroblastikasvutekijöiden perhe jaetaan seitsemään alaryhmään, joista yhden muodostavat hormonaalisesti vaikuttavat fibroblastikasvutekijät 19, 21 ja 23. (1)

Hormonaalisesti vaikuttavat fibroblastikasvutekijät eroavat rakenteellisesti muista fibroblastikasvutekijöistä, koska niistä puuttuu hepariinia sitova alue (heparin binding domain). Fibroblastikasvutekijöiden vaikutus välittyy fibroblastikasvutekijäreseptoreiden (fibroblast growth factor receptor, FGFR) kautta. Fibroblastikasvutekijäreseptorit ovat tyrosiinikinaasireseptoreita. Hormonaalisesti vaikuttavilla fibroblastikasvutekijöillä affiniteetti fibroblastikasvutekijäreseptoreihin on heikko, ja signaalinvälitys tapahtuu koreseptoreiden avulla. FGF21:lle koreseptorina toimii  $\beta$ -klotho. (1)  $\alpha$ - ja  $\beta$ -klothon ilmentyminen on rajattu tiettyihin kudoksiin, mikä mahdollistaa fibroblastikasvutekijäsignaalin on kudosspesifisyyden (2).

Ihmisen FGF21 on 209 aminohaposta koostuva proteiini, jota koodaava geeni sijaitsee kromosomissa 19. Post-translationalisten muutosten jälkeen valmiissa proteiinissa on 181 aminohappoa. (3) FGF21:llä on autokriinisiä, parakriinisiä ja endokriinisiä vaikutuksia (1). Pääosa FGF21:stä tuotetaan maksassa (4), mutta FGF21-geenin ilmentymistä on osoitettu myös valkeassa (white adipose tissue, WAT) ja ruskeassa rasvassa (brown adipose tissue, BAT), haimassa, luurankoliaksissa, sydämessä ja hypothalamuksessa (4, 5). FGF21-signaalin kohde-elimä ja -kudoksia ovat maksa, rasvakudos, sydän, aivot ja haima (1). Pääosa FGF21:n eliminaatiosta tapahtuu munuaisten kautta (6).

FGF21:n on osoitettu säätelevän glukoosi- ja lipidiaineenvaihduntaa sekä energiatasapainoa (4). Se lisää valkean rasvakudoksen muuttumista ruskeaksi rasvaksi (browning), lämmöntuottoa, lipolyysiä, glukoosin soluunottoa, ketogeneesiä, rasvahappojen hapettamista ja luukatoa. Samalla se vähentää rasvahappojen synteesiä. (7) Sillä on osoitettu olevan myös tulehdusta lievittäviä ominaisuuksia (8).

FGF21:n on esitetty olevan keskeinen säätelijä erilaisissa elimistön stressitiloissa (4, 7). Lisääntyneeseen FGF21:n ilmentymiseen johtavia tiloja solutasolla ovat mitokondrioiden oksidatiivisen fosforylaation häiriöt, autofagian häiriöt ja solulimakalvoston kalsium- ja hapetus-pelkistystasapainon häiriöt. Solulimakalvoston toiminnan häiriintyminen johtaa proteiinien laskostumattomuusvasteen (unfolded protein response, UPR) aktivoitumiseen, jonka seurauksena FGF21-geenin ilmentyminen lisääntyy ATF4-transkriptiotekijän (activating transcription factor 4) välityksellä. Lisääntynyt FGF21:n ilmentyminen vähentää solulle aiheutuvaa oksidatiivista stressiä. (4)

FGF21 vähentää oksidatiivista stressiä kolmella eri mekanismilla. Ensinnäkin se aktivoi UCP3- (uncoupling protein 3) ja SOD2-proteiineja (superoxide dismutase 2), mikä vähentää reaktiivisten happiyhdisteiden (reactive oxygen species, ROS) syntyä. Toisekseen, FGF21 aktivoi ERK-entsyymin (extracellular signal-regulated kinase), joka vähentää NFκB-välitteistä tulehdusta lisäävää signaalointia. Kolmanneksi FGF21 estää apoptoosia aktivoimalla mitogeneeniaktivoituja proteiinikinaaseja (mitogen-activated protein kinases, MAP kinases). (4)

Tuoreessa meta-analyysissä korkeiden FGF21-pitoisuuksien todettiin ennustavan koronaaritaudin esiintyvyyttä, metabolisen oireyhtymän riskiä, diabeteksen esiintyvyyttä ja progressiota sekä pahenevaa diabeettista munuaissairautta ihmisillä. FGF21-pitoisuus myös ennusti sekä kokonaiskuolleisuutta että sydän- ja verisuonitautiperäistä kuolleisuutta. (9) Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa FGF21-pitoisuudet nousevat munuaistoiminnan heiketessä. Suuremmat FGF21-pitoisuudet munuaisten vajaatoimintapotilailla korreloivat suurempaan kuolleisuuteen, huonompaan metaboliseen profiiliin ja suurempiin tulehdusvälittäjäaineiden pitoisuuksiin. (10) Potilailla, joilla on ei-alkoholiperäinen rasvamaksa (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), FGF21-pitoisuudet ovat vertailuväestöä korkeammat, ja kyseisen tilan yhteydessä FGF21:tä pidetään maksaa suojaavana tekijänä (11). Kilpirauhasen vajaatoimintapotilailla FGF21-pitoisuuksien on todettu korreloivan kilpirauhashormonien pitoisuuksien kanssa (12). Koholla olevien FGF21-pitoisuuksien on todettu assosioituvan myös mitokondriotauteihin (13, 14).

Lisääntyvä näyttö osoittaa FGF21:n olevan keskeinen aineenvaihdunnan, energiatasapainon ja stressivasteen säätelijä. FinMESH-asiasanaston mukaan kriittisellä

sairaudella tarkoitetaan henkeä uhkaavaa, vakavaa sairautta. Kriittinen sairaus on elimistön stressitila, joka muuttaa elimistön aineenvaihduntaa (15), ja voi johtaa usean eri elinjärjestelmän toiminnan häiriintymiseen elimistön tulehdusvasteen ja immunologisen vasteen epätarkoituksenmukaisen toiminnan vuoksi (16). Erilaisten kroonisten tilojen yhteydessä FGF21-pitoisuuksien on osoitettu muuttuvan, ja niillä on osoitettu olevan ennustemerkitystä, mutta toistaiseksi molekyylin roolia kriittisen sairauden yhteydessä on tutkittu vähän. Keskeisenä metaboliaa säätelevänä hormonina se voi olla osallisena myös elimistön vasteessa henkeä uhkaavan sairauden aiheuttamaan stressiin. Tämän katsauksen tarkoituksena on selvittää, mitä FGF21:stä kriittisen sairauden yhteydessä tällä hetkellä tiedetään.

## 2 Menetelmät

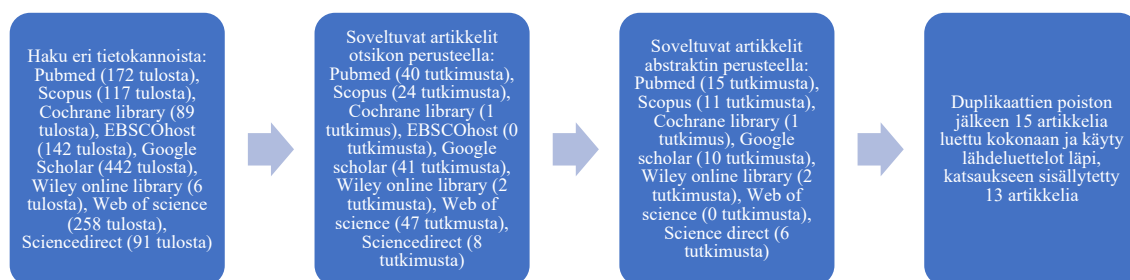
Kirjallisuushaku tehtiin tammi-kesäkuussa 2019. Haussa käytettiin seuraavia tietokantoja: Pubmed, Scopus, Cochrane library, EBSCOhost, Google Scholar, Wiley online library, Web of Science ja ScienceDirect. Hakua täydennettiin käymällä läpi mukaan valikoituneiden artikkeleiden lähdeluettelot. Kirjallisuushaun tavoitteena oli löytää artikkelit, joissa käsitellään FGF21:tä kriittisten sairaustilojen yhteydessä ihmisaineistoissa. Haussa huomioitiin englanninkieliset artikkelit. Koska soveltuvia tutkimuksia ei ollut paljoa, mukaan katsaukseen sisällytettiin mukaan myös tutkimukset, jotka käsittelivät akuutteja sairaustiloja, jotka voivat johtaa peruselintoimintojen häiriintymiseen, kuten sydäninfarkti.

Hakusanoja päädyttiin sisällyttämään useita riittävän kattavuuden saavuttamiseksi. Hakusanoja kehitettiin ryhmittäin: FGF21 ja sen synonyymit (fibroblast growth factor 21, FGF21, FGF-21), kriittinen tai akuutti sairaus (emergency, intensive care unit, icu, intensive care, critical illness, critically ill, critical disease, critical care, acute disease, acutely ill, acute illness), ennusteeseen liittyvät termit (mortality, morbidity, outcome, treatment outcome, death), elintoimintahäiriöt (organ dysfunction, organ failure, multiple organ failure, mof, respiratory insufficiency, heart failure, shock, sepsis-associated encephalopathy, hepatic insufficiency, liver failure, renal insufficiency, acute kidney injury, aki, disseminated intravascular coagulation, dic, coagulopathy, blood coagulation disorder), elimistön vasteet kriittisen tai akuutin sairauden yhteydessä (systemic inflammatory response syndrome, sirs, acute phase reaction, acute phase proteins) ja sepsikseen liittyvät hakusanat (sepsis, infection, blood poisoning, septic[a]emia, bacter[a]emia).

Hakukoneen salliessa termit ”fibroblast growth factor 21”, ”FGF21” ja ”FGF-21” yhdistettiin Boolean OR-operaattorilla. Samoin tehtiin lopuille hakusanoille keskenään. Lopuksi nämä haut yhdistettiin AND-operaattorilla. Hakukoneen mahdollistaessa synonyymien käytön haussa tätä ominaisuutta hyödynnettiin.

Haun jälkeen tuloksista valikoitiin otsikoiden perusteella edellä mainitut kriteerit täyttävät artikkelit, ja näistä karsittiin abstraktien perusteella pois ne artikkelit, jotka eivät

kyseisiä kriteereitä täyttäneet. Jäljelle jääneet artikkelit luettiin kokonaisuudessaan, ja soveltumattomien tutkimusten ja duplikaattien poiston jälkeen hakutuloksia oli yhteensä 13. Hakuprosessi on esitetty kuvassa 1.



**Kuva 1. Hakuprosessi**

Yhtä pankreatiittia käsittelevää tutkimusta (Novotny D, Malina P, Krumpholcova P, Tozzi I. Total Adiponectin, Adipocyte Fatty Acid Binding Protein, Fibroblast Growth Factor 21, and Proinflammatory Marker Levels During the Early Stage of Acute Pancreatitis – a Pilot Study. Clin Lab. 2015;61(9):1119-28) ei sisällytetty mukaan tähän katsaukseen, koska artikkeli ei ollut saatavissa käytettävissä olevista sähköisistä tietokannoissa eikä Helsingin yliopiston kirjaston Meilahden kampuskirjastosta.



### 3 Tulokset

Tähän katsaukseen sisällytetyistä kolmestatoista tutkimuksesta kaksi käsitteli yleisesti kriittisesti sairaita potilaita. Neljässä tutkimuksessa oli sepsispotilaita tai muita infektiopotilaita, kolmessa akuuttia koronaarisyndroomaa sairastavia ja kahdessa akuuttia maksavauriota tai akuuttia maksan vajaatoimintaa sairastavia. Yksi tutkimus käsitteli akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja yksi akuuttia pankreatiittia. Pääosin tutkimukset olivat kohorttitutkimuksia. Artikkelien tiedot on esitetty kootusti liitteessä 1.

#### 3.1 Fibroblastikasvutekijä 21 kriittisesti sairailta potilailla

Thiessen ja kumppanit totesivat teho-osastolle tulevien kriittisesti sairaiden potilaiden FGF21-pitoisuuksien olevan kahdeksan kertaa korkeammat kuin kontrollihenkilöillä. Seurannassa tehohoitopotilaiden FGF21-pitoisuudet laskivat, mutta pysyivät koholla kontrollihenkilöiden pitoisuuksiin verrattuna. Tehohoidon aikana kuolleiden FGF21-pitoisuudet olivat suurempia kuin elossa säilyneillä. (17)

Potilaat oli satunnaistettu saamaan joko tavanomaista insuliinihoitoa (conventional insulin therapy, CIT), jossa insuliinia annettiin vasta verensokerin ollessa yli 11.9 millimoolia litrassa, tai tehostettua insuliinihoitoa (intensive insulin therapy, IIT), jossa verensokeritavoitteena oli 4.4 – 6.1 millimoolia litrassa. Tehostettu insuliinihoito assosioitui vähäisempään kuolleisuuteen ja matalampiin FGF21-pitoisuuksiin. Monimuuttuja-analyysissä tehostetun insuliinihoidon vaikutus kuolleisuuteen selittyi ainakin osittain sen vaikutuksella FGF21-pitoisuuksiin. (17)

Kotulák kumppaneineen tutki seerumin FGF21-pitoisuuksia ja FGF21:n ilmentymistä rasvakudoksessa ja luurankolihaksessa ohitusleikkauspotilailla. Seerumin FGF21-pitoisuudet nousivat ohitusleikkauksen jälkeen 6.2-kertaisiksi leikkausta edeltäneisiin pitoisuuksiin nähden, ne olivat korkeimmillaan kuusi tuntia leikkauksen jälkeen ja palasivat leikkausta edeltäneelle tasolle yhdeksänkymmentäkuusi tuntia toimenpiteen jälkeen. (18)

Kudosnäytteet otettiin ihonalaisesta rasvasta, epikardiaalisesta rasvasta ja kylkivälilihaksesta leikkauksen alussa ja lopussa. Leikkauksen alussa FGF21 ilmentyi enemmän kylkivälilihaksessa kuin rasvakudoksissa. Ilmentyminen ei muuttunut leikkauksen aikana kylkivälilihaksessa tai ihonalaisessa rasvassa, mutta se lisääntyi epikardiaalisessa rasvakudoksessa. Monimuuttuja-analyysissä mikään tekijä itsenäisesti ei selittänyt FGF21-pitoisuuksien muutoksia. (18)

### 3.2 Fibroblastikasvutekijä 21 infektiopotilailla

Sepsispotilailla FGF21-pitoisuuksien on todettu olevan koholla terveisiin kontrolleihin ja ei-infektioperäistä yleistynyttä tulehdusreaktiota (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) sairastaviin nähden. (19) Li kollegoineen totesi suurempien FGF21-pitoisuuksien korreloivan sepsiksen vaikeusasteeseen APACHE II- (acute physiology and chronic health evaluation II) ja  $\Delta$ SOFA-pisteytyksillä (sequential organ failure assessment) mitattuna ja sepsispotilaiden kuolleisuuteen kahdenkymmenen kahdeksan päivän kuluessa. Heidän aineistossaan sepsispotilaiden FGF21- ja laktaattipitoisuuksien välillä oli positiivinen korrelaatio. (20) Sama ryhmä totesi FGF21-pitoisuuksien korreloivan negatiivisesti kilpirauhashormonien pitoisuuksiin. Lisäksi malli, jossa FGF21:n ja vapaan T3:n pitoisuudet yhdistettiin  $\Delta$ SOFA-pisteytykseen, ennusti kuolleisuutta paremmin kuin kumpikaan markkeri tai  $\Delta$ SOFA-pisteytys yksin (21).

FGF21-pitoisuuden korrelaatiosta perinteisten tulehdusmarkkereiden kanssa sepsispotilailla on ristiriitaisia tuloksia. Li kollegoineen havaitsi positiivisen korrelaation FGF21-pitoisuuden ja C-reaktiivisen proteiinin (C-reactive protein, CRP) sekä prokalsitoniinin (procalcitonin, PCT) pitoisuuksien kanssa 2018 työssään (20). Garianin ja kumppaneiden aiemmassa työssä FGF21 ei korreloinut sepsispotilailla CRP- tai PCT-pitoisuuksiin, mutta ei-infektioperäistä yleistynyttä tulehdusreaktiota sairastavilla FGF21- ja CRP-pitoisuuksien välillä oli positiivinen korrelaatio.

Ebrahimi kollegoineen tutki FGF21-pitoisuuksia kahdesta avosyntyistä pneumoniaa sairastavasta kohortista. Avosyntyistä pneumoniaa sairastavilla potilailla FGF21-pitoisuudet olivat koholla terveisiin kontrollihenkilöihin verrattuna. Kolmen päivän jälkeen pitoisuudet olivat laskeneet tulotilanteesta, mutta olivat yhä koholla

kontrollihenkilöihin nähden. Logaritminmuunnetun FGF21-pitoisuuden ja avosyntyisen pneumonian vaikeusastetta mittaavan Pneumonia Severity Indexin (PSI) välillä oli lineaarinen korrelaatio. Potilaiden FGF21-pitoisuus erotteli korkean riskin potilaat (PSI luokat IV ja V) matalan riskin potilaista (PSI luokat I-III) paremmin kuin perinteiset biomarkkerit (prokalsitoniini, C-reaktiivinen proteiini, veren leukosyytit). Tulotilanteen prokalsitoniini- ja FGF21-pitoisuudet korreloivat positiivisesti keskenään, mutta CRP- ja FGF21-pitoisuuksien välillä ei havaittu korrelaatiota. Potilaat, joilla FGF21-pitoisuus oli korkeampi, aika peruselintoimintojen vakautumiseen (time to clinical stability, TTCS), antibioottilhoidon kesto ja sairaalassaoloaika olivat pidempiä. Korkeimman FGF21-pitoisuuden tertiilissä potilaat joutuivat useammin tehohoitoon. FGF21-pitoisuus ennusti kuolleisuutta saman tasoisesti kuin PSI-pisteytys. Toinen kohorteista satunnaistettiin saamaan 7 vuorokauden ajan 50 mg prednisonia päivässä tai plasebohoitoa, ja prednisonia saaneilla potilailla FGF21-pitoisuuksien nähtiin laskevan tulotilanteesta enemmän kuin plaseboa saaneilla potilailla. (22)

### 3.3 Fibroblastikasvutekijä 21 akuuttia koronaarisyndroomaa sairastavilla

Akuuttia sydäninfarktia sairastavilla potilailla FGF21-pitoisuudet olivat suurentuneet (23, 24). Potilailla, joilla FGF21-pitoisuus oli yli 123 pg/ml, riski kardiovaskulaarihaittatapahtumiin (major adverse cardiovascular event, MACE) sydäninfarktin jälkeen oli suurentunut (23). FGF21-pitoisuudet pysyivät koholla viikon ajan sydäninfarktista ja korkea FGF21-pitoisuus seitsemäntenä päivänä assosioitui uusintainfarktin riskiin 30 päivän kuluessa (24).

Chengin ja kumppaneiden tutkimuksessa FGF21-pitoisuudet korreloivat cTnI- (cardiac troponin I, sydänperäinen troponiini I) ja CK-MB-pitoisuuksien (creatine kinase-MB, kreatiinikinaasin MB-alayksikkö) kanssa, ja epästabiilia angiinaa sairastavilla FGF21-pitoisuudet olivat merkittävästi koholla, toisin kuin stabiilia angiinaa sairastavilla ja kontrolleilla (25). Zhang kumppaneineen ei havainnut korrelaatiota sydäninfarktipotilaiden FGF21-pitoisuuksien ja CK- (creatine kinase, kreatiinikinaasi), CK-MB- tai TnT-pitoisuuksien (troponin T, troponiini T) välillä (24).

### 3.4 Fibroblastikasvutekijä 21 akuuttia maksan vajaatoimintaa sairastavilla

Maksansiirron jälkeen potilaiden FGF21-pitoisuudet olivat kaksikymmentä kertaa korkeampia kuin terveillä kontrollihenkilöillä. Pitoisuudet nousivat huippuunsa kaksi tuntia toimenpiteen jälkeen, jonka jälkeen ne palasivat perustasolle neljäänkymmeneen kahdeksaan tuntiin mennessä. FGF21-pitoisuus yli 987.66 pg/ml kaksi tuntia maksan verenkierron palautumisen jälkeen ennusti 96.2 % herkästi ja 58.3 % tarkasti kehittyvää iskemia-reperfuusiovauriota. FGF21-pitoisuus kaksi tuntia toimenpiteen jälkeen korreloi kaksikymmentäneljä tuntia toimenpiteen jälkeen määritettyjen ASAT- ja ALAT-pitoisuuksien kanssa. Siirtomaksoista otetuissa immunohistokemiallisissa näytteissä FGF21-positiivisuus lisääntyi reperfuusion jälkeen, ja FGF21 paikantui hepatosyytteihin. (26)

Tehohoitoa vaativaa maksakirroosin akuuttia dekompensoitua (acute decompensation, AD) sairastavilla potilailla FGF21-pitoisuudet olivat korkeampia kuin kriittisesti sairailta kontrollipotilailla, joilla ei ollut maksakirroosia, tai terveillä kontrollihenkilöillä. Kaikkein korkeimpia pitoisuudet olivat kirroosipotilailla, joille maksan vajaatoiminnan lisäksi tuli muita elintoimintahäiriöitä (acute-on-chronic liver failure, ACLF). FGF21-pitoisuudet olivat samaa tasoa sekä potilailla, joilla maksan vajaatoiminnan lisäksi oli muita elintoimintahäiriöitä jo tehohoitoon tullessa, että potilailla, joille niitä kehittyi myöhemmin hoitajakson aikana. FGF21-pitoisuuden raja 309 pg/dl oli 73.3 %:n herkkä ja 72.5 %:n tarkka ennustamaan muiden elintoimintahäiriöiden kehittymistä. FGF21-pitoisuudet korreloivat MELD- (model for end-stage liver disease), MELD-Na- (model for end-stage liver disease-sodium), CLIF- (chronic liver failure) ja SOFA-pisteytysten (sequential organ failure assessment) kanssa. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla tehohoitopotilailla FGF21-pitoisuudet eivät assosioituneet infektioiden, vaan elintoimintahäiriöiden kanssa. Pitoisuudet olivat suurimpia maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. (27)

### 3.5 Fibroblastikasvutekijä 21 muiden akuuttien sairauksien yhteydessä

Hindricks kumppaneineen tutki sekä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, että nefrektomia-potilaita, jotka toimivat mallina akuutista munuaisten

vajaatoiminnasta. FGF21-pitoisuuksien todettiin nousevan unilateraalisen osittaisen tai kokonaisen munuaisenpoiston jälkeen. Leikkauksen jälkeiset FGF21- ja kreatiniinipitoisuudet korreloivat keskenään. (28)

Pankreatiittipotilailla FGF21-pitoisuudet olivat korkeampia kuin samoilla henkilöillä perustasolla tai terveillä kontrollihenkilöillä. Akuutissa pankreatiitissa FGF21-pitoisuuden huippu saavutettiin viidentenä päivänä oireiden alusta, neljästä kuuteen päivään lipaasin huippupitoisuuksien jälkeen. Kerrannaismuutos FGF21-pitoisuudessa oli suurempi vakavaa ja keskivaikeaa pankreatiittia sairastavilla kuin lievää tautia sairastavilla. Samoin kerrannaismuutos FGF21-pitoisuudessa oli suurempi potilailla, joille kehittyi haimanekroosia. Absoluuttiset muutokset FGF21-pitoisuudessa olivat suurempia pankreatiittipotilailla, jotka joutuvat tehohoitoon. Alkoholipankreatiittia sairastavilla FGF21-pitoisuudet olivat korkeampia kuin muista syistä johtuvaa haimatulehdusta sairastavilla. FGF21:n huippupitoisuuden ajankohdan ja oraaliseen ravitsemukseen palaamisen välillä oli korrelaatio. (29)

## 4 Pohdinta

Kriittinen, henkeä uhkaava sairaus saa elimistössä aikaan stressivasteen, josta voidaan erottaa neuroendokriininen ja tulehduksellinen komponentti. Neuroendokriininen vaste välittyy sympaattisen hermoston ja hypothalamus-aivolisäkeakselin aktivoitumisen kautta. Myös rasvakudoksen erittämien adipokiinien ja suolistohormonien uskotaan osallistuvan kriittisesti sairaan stressivasteeseen. Vaste on dynaaminen ja muuntuu sairauden edetessä. Sen seurauksena perifeerisiin kudoksiin kehittyy resistenssi anabolisille signaaleille ja kudosten energiantuotannon tavat ja substraatit muuttuvat. Näiden muutosten tavoitteena on taata energiansaanti elintärkeille kudoksille. (15)

Stressivasteen tulehduksellisessa komponentissa ovat osallisena sekä luontainen että hankinnainen immunitetti (15). Potilaan kannalta keskeistä on pro- ja anti-inflammatoristen signaalien välinen tasapaino. Mikäli näiden välille kehittyy epätasapaino, seurauksena voi olla itseään ruokkiva kierre, jossa homeostaasin saavuttaminen on entistä vaikeampaa ja elintoiminnot häiriintyvät. (16)

Pitkään keskeisinä kohteina kriittisesti sairaiden potilaiden hoidossa on pidetty riittämätöntä kudosperfuusiota ja liiallista, ja epätarkoituksenmukaista, tulehdusreaktiota. Näihin tähdätyt hoidot eivät ole kuitenkaan parantaneet hoidon tuloksia toivotulla tavalla. Viime vuosina huomio onkin kiinnittynyt solutason toimintahäiriöihin. Keskeisinä mekanismeina on alettu pitää mitokondrioiden ja solulimakalvoston poikkeavaa toimintaa. (30)

Mitokondrioiden toiminnan häiriintyminen heikentää solujen energiantuotantoa. Tähän voi johtaa solujen hapensaannin tai hapen hyödyntämisen vaikeutuminen. Reaktiiviset happi- ja typpiyhdisteet, kaasumaiset signaalintimolekyylit ja hyperglykemia voivat estää mitokondrioiden hengitysketjun toimintaa. (30)

Solulimakalvoston stressillä tarkoitetaan tilannetta, jossa solulimakalvostoon kertyy laskostumattomia tai väärinlaskostuneita proteiineja solulimakalvoston toimintaa häiritsevän tekijän seurauksena. Muun muassa solujen oksidatiivinen stressi, virusinfektiot, glukoosin puute ja rasvapitoinen ruokavalio johtavat solulimakalvoston

stressiin. Solulimakalvoston stressi johtaa proteiinien laskostumattomuusvasteen aktivaatioon, joka pyrkii aluksi palauttamaan solulimakalvoston normaalin toiminnan. Stressin jatkuessa, tai sen ollessa liian suurta, laskostumattomuusvasteen aktivaatio johtaa solukuolemaan. (30)

Fibroblastikasvutekijä 21:n on osoitettu olevan keskeinen säätelijä elimistön glukoosi- ja lipidiaineenvaihdunnassa ja toimivan osana vastetta erilaisiin elimistön stressitilanteisiin (4, 7). Sen on osoitettu toimivan biomarkkerina erilaisissa kroonisissa sairauksissa (9-12) ja myös sen lääkkeellistä käyttöä on selvitetty (3). Seerumin koholla olevan FGF21-pitoisuuden on todettu myös assosioituvan mitokondriotauteihin (13, 14).

Edellä esitetyn perusteella on perusteltua olettaa, että FGF21:llä olisi rooli myöskin kriittisen sairauden yhteydessä osana elimistön stressivastetta. Kriittisesti sairailta tehtyjä FGF21:tä käsitteleviä tutkimuksia on vielä verrattain vähän, ja tämän katsauksen tarkoituksena oli koota näistä saatu tieto.

#### 4.1 FGF21-pitoisuuksien muutokset akuutisti tai kriittisesti sairastuneilla ja pitoisuuksien korrelaatio kuolleisuuteen ja sairauden vakavuuteen

Kriittisesti ja akuutisti sairailta seerumin FGF21-pitoisuudet ovat kohonneita kontrollihenkilöihin nähden (17, 19, 22-29). Maksansiirtopotilailla, ohitusleikatuilla, kriittisesti sairailta tehohoitopotilailla, sydäninfarktipotilailla ja avosyntyistä pneumoniaa sairastavilla seerumin FGF21-pitoisuudet ovat kohonneita sairauden akuutissa vaiheessa ja lähtevät tämän jälkeen laskemaan (17, 18, 22, 24, 26). Tästä poikkeavasti pankreatiittipotilailla FGF21-pitoisuudet saavuttivat huippunsa vasta viisi päivää oireiden alusta, neljästä kuuteen päivään sen jälkeen, kun lipaasipitoisuus oli saavuttanut huippunsa (29).

Koholla oleva FGF21-pitoisuus ennustaa kuolleisuutta kriittisesti sairailta tehohoitopotilailla (17), sepsispotilailla (20) ja avosyntyistä pneumoniaa sairastavilla potilailla (22). Sydäninfarktin jälkeen potilailla, joilla FGF21-pitoisuudet ovat koholla, kardiovaskulaarihaittatapahtumat ovat yleisempiä (23, 24). Koholla olevat FGF21-pitoisuudet ennustavat maksansiirron jälkeistä iskemia-reperfuusiovauriosta (26) ja

elintoimintahäiriöitä maksan akuuttia vajaatoimintaa sairastavilla maksakirroosipotilailla (Ruis-Margain) (27). Kaikissa tutkimuksissa yhteyttä koholla olevan FGF21-pitoisuuden ja kuolleisuuden välillä ei havaittu (23, 27).

Li kollegoineen havaitsi korrelaation sepsispotilaiden FGF21-pitoisuuksien ja taudin vakavuutta kuvaavien APACHE II- ja SOFA-pisteystysten välillä (20). Garianin aiemmassa ja pienemmällä otoksella tehdyssä tutkimuksessa korrelaatiota APACHE II ja SAPS2-pisteytyksiin ei havaittu (19). Maksan akuuttia vajaatoimintaa sairastavilla maksakirroosipotilailla FGF21-pitoisuus korreloi MELD- MELD-Na- ja CLIF-SOFA-pisteystysten kanssa (27).

#### 4.2 Verenkierrossa olevan FGF21:n synteesi ja eliminaatio akuutisti tai kriittisesti sairailta

Ye kollegoineen osoitti FGF21:n ilmentymisen lisääntyvän hepatosyyteissä maksansiirron jälkeen samalla kun FGF21-pitoisuus verenkierrossa kasvoi (26). Thiessen kumppaneineen käytti eläinmallia osana tutkimustaan kriittisen sairauden FGF21-vasteesta ja totesi FGF21:n mRNA:n ilmentymisen maksassa lisääntyneen kriittisesti sairailta kaneilla. FGF21:n ilmentyminen lihaksessa, rasvakudoksessa ja munuaisessa oli hyvin vähäistä tässä eläinmallissa. Kriittisesti sairaiden kaniin maksan FGF21-ilmentymistä ei voitu yhdistää kaniin FGF21-seerumipitoisuuksiin, koska tutkimuksen tekijöillä ei ollut tähän sopivaa menetelmää saatavissa. (17)

Näiden tulosten valossa näyttää siltä, että kriittisesti sairailta verenkierron kohonneet FGF21-pitoisuudet ovat todennäköisemmin seurausta maksan lisääntyneestä FGF21-synteesistä. Toisaalta ohitusleikkauspotilailla ennen leikkausta otetuissa kudoksenäytteissä FGF21-mRNA ilmentyi enemmän luurankoliuksessa kuin epikardiaalisessa tai ihonalaisessa rasvassa. Leikkauksen jälkeen mRNA:n ilmentyminen lisääntyi epikardiaalisessa rasvassa, mutta pysyi ennallaan ihonalaisessa rasvassa ja luurankoliuksessa. (18) Akuuttia pankreatiittia sairastavilla verenkierrossa olevan FGF21:n on myös esitetty olevan haimaperäistä (29).



Aiempiin tutkimuksiin sopien Hindricks kumppaneineen esittää, että verenkierrassa oleva FGF21 eliminoituu pääosin munuaisten kautta. Myös aiempiin tuloksiin sopien he havaitsivat FGF21-pitoisuuksien olevan dialyysin jälkeen suurempia kuin ennen dialyysia, mikä viittaisi siihen, ettei FGF21 ole dialysoitavissa. (6, 28)

### 4.3 FGF21 kriittisesti sairaalla

Yllä esitetyn perusteella on mahdollista, että FGF21 toimii osana elimistön stressivastetta kriittiseen sairauteen. Sen pitoisuudet nousevat akuutin tai kriittisen sairauden yhteydessä ja tietyissä kohorteissa se korreloi taudin vakavuuden kanssa ja ennustaa kliinisiä päätetapahtumia, kuten kuolleisuutta. Kriittisen sairauden patofysiologiassa solutason mekanismit ovat nousseet yhä suurempaan rooliin, joista keskeisiä ovat mitokondrioiden ja solulimakalvoston toimintahäiriöt. FGF21:n ilmentymisen on osoitettu lisääntyvän näissä tilanteissa, ja FGF21-pitoisuudet on todettu kohonneiksi mitokondriosairauksia sairastavilla ihmisillä. Kriittisesti sairailta kaneilla FGF21:n ilmentyminen maksassa on lisääntynyt, ja se korreloi negatiivisesti mitokondrioiden toiminnan kanssa (17).

Hyperglykemian on osoitettu johtavan mitokondrioiden toiminnan häiriintymiseen tuottamalla mitokondrioille toksisia yhdisteitä (30). Kriittisesti sairaat potilaat ovat hyperglykeemisiä ja heille kehittyy insuliiniresistenssiä (15). Normoglykemian ylläpidon insuliinihoidolla on osoitettu vähentävän kriittisesti sairaiden potilaiden kuolleisuutta ja sairastuvuutta (31). Kriittisesti sairailta ihmisillä myös FGF21-pitoisuudet ovat koholla, ne laskevat insuliinihoidon myötä, ja insuliinihoidon kuolleisuutta vähentävä vaikutus selittyy tilastollisesti ainakin osittain FGF21-pitoisuuksien muutoksilla. Kriittisesti sairailta hyperglykeemisillä kaneilla FGF21:n ilmentyminen maksassa on runsaampaa kuin normoglykeemisillä ja ilmentymistasot korreloivat suoraan verensokeripitoisuuden kanssa. FGF21 voikin olla merkkiaine hyperglykemian aikaansaamasta maksan mitokondriovauriosta kriittisesti sairaalla, kuten Thiessen kumppaneineen on esittänyt. (17) FGF21:n tiedetään säätelevän myös kudosten insuliiniherkkyyttä (1).

FGF21-pitoisuudet ovat sepsispotilailla kohonneet (19, 20). Toisaalta pitoisuudet ovat koholla myöskin ei-infektioperäistä yleistynyttä tulehdusreaktiota sairastavilla, joskin heillä pitoisuudet ovat pienempiä kuin sepsispotilailla (19). Tehohoidossa olevilla

maksakirroosipotilailla, joilla maksan vajaatoiminta oli akutisoitunut, FGF21-pitoisuus ei korreloinut infektioiden, vaan elintoimintahäiriöiden kanssa (27). Thiessen kumppaneineen havaitsi FGF21-pitoisuuksien nousevan kriittisesti sairailta riippumatta siitä olivatko he septisiä vai eivät (17). Vaikuttaisikin, ettei FGF21-pitoisuudet eivät nouse vain sepsiksen yhteydessä, vaan nousu liittyy yleisemmin elimistön vasteeseen kriittiseen sairauteen.

Osana kriittisesti sairaan neuroendokriinistä vastetta aivolisäkkeen etulohkon hormonien erityis lisääntyy. Perifeeristen hormonien pitoisuudet verenkierrassa pienenevät, paitsi kortisolin, jonka pitoisuus kasvaa. (15) FGF21:n ja glukokortikoidien on osoitettu säätelevän toistensa pitoisuuksia (32) ja Ebrahimi kollegoineen havaitsi, että STEP-tutkimuksessa prednisonihoitoon satunnaistetuilla potilailla FGF21-pitoisuudet laskivat (22). Li:n ja kumppaneiden sepsispotilailla tekemässä tutkimuksessa 28 päivän aikana kuolleiden potilaiden kilpirauhashormonien pitoisuudet olivat matalampia kuin elossa säilyneillä, ja FGF21-pitoisuudet korreloivat negatiivisesti kilpirauhashormonien pitoisuuksien kanssa (21). FGF21-pitoisuuksien assosioituminen kilpirauhashormoneiden pitoisuuksiin ja glukokortikoidilääkitykseen voi viitata FGF21:n toimimiseen osana elimistön hormonaalista vastetta kriittiseen sairauteen.

Tämän katsauksen perusteella FGF21 voi olla osa elimistön hormonaalista vastetta kriittiseen sairauteen, tai se voi toimia merkkiaineena elintoimintojen häiriintymisestä. Monenlaiset stressitilat johtavat FGF21-pitoisuuksien nousuun, joten tämä muutos liittyy todennäköisesti yleiseen solutason häiriöön, pikemminkin kuin tiettyyn sairaustilaan. FGF21:n on osoitettu assosioituvan ennen kaikkea mitokondrioiden toiminnan häiriintymiseen, joka on tunnistettu keskeiseksi mekanismiksi kriittisen sairauden patofysiologiassa. Tietämys siitä, mitä reittejä pitkin FGF21-viestinvälitys etenee, on yhä puutteellista. Tähän katsaukseen sisällytettiin tutkimukset, jotka käsittelevät FGF21:n roolia akuutin tai kriittisen sairauden yhteydessä ihmisillä. Ne ovat pääosin pienillä otoksilla tehtyjä kohorttitutkimuksia hyvin erilaisissa potilasjoukoissa. Tulevaisuudessa sekä mekanistiset tutkimukset eläinmalleilla että interventiotutkimukset ihmisaineistossa tulevat antamaan lisätietoa FGF21:n merkityksestä kriittisesti sairailta.

## Lähteet

1. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the Physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:223-41.
2. Itoh N. FGF21 as a Hepatokine, Adipokine, and Myokine in Metabolism and Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:107.
3. Li H, Zhang J, Jia W. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator from pharmacology to physiology. *Front Med.* 2013;7(1):25-30.
4. Gomez-Samano MA, Grajales-Gomez M, Zuarth-Vazquez JM, Navarro-Flores MF, Martinez-Saavedra M, Juarez-Leon OA, et al. Fibroblast growth factor 21 and its novel association with oxidative stress. *Redox Biol.* 2017;11:335-41.
5. Tanajak P, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of fibroblast growth factor 21 on the heart. *J Endocrinol.* 2015;227(2):R13-30.
6. Stein S, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, Stumvoll M, et al. Serum levels of the adipokine FGF21 depend on renal function. *Diabetes Care.* 2009;32(1):126-8.
7. Kim KH, Lee MS. FGF21 as a Stress Hormone: The Roles of FGF21 in Stress Adaptation and the Treatment of Metabolic Diseases. *Diabetes Metab J.* 2014;38(4):245-51.
8. Yu Y, He J, Li S, Song L, Guo X, Yao W, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) inhibits macrophage-mediated inflammation by activating Nrf2 and suppressing the NF-kappaB signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2016;38:144-52.
9. Lakhani I, Gong M, Wong WT, Bazoukis G, Lampropoulos K, Wong SH, et al. Fibroblast growth factor 21 in cardio-metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2018;83:11-7.

10. Suassuna PGA, de Paula RB, Sanders-Pinheiro H, Moe OW, Hu MC. Fibroblast growth factor 21 in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2019;32(3):365-77.
11. Su X, Kong Y, Peng D. Fibroblast growth factor 21 in lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Chim Acta.* 2019;498:30-7.
12. Wang G, Liu J, Yang N, Hu Y, Zhang H, Miao L, et al. Levothyroxine treatment restored the decreased circulating fibroblast growth factor 21 levels in patients with hypothyroidism. *Eur J Intern Med.* 2016;31:94-8.
13. Morovat A, Weerasinghe G, Nesbitt V, Hofer M, Agnew T, Quaghebeur G, et al. Use of FGF-21 as a Biomarker of Mitochondrial Disease in Clinical Practice. *J Clin Med.* 2017;6(8).
14. Davis RL, Liang C, Edema-Hildebrand F, Riley C, Needham M, Sue CM. Fibroblast growth factor 21 is a sensitive biomarker of mitochondrial disease. *Neurology.* 2013;81(21):1819-26.
15. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):945-54.
16. Gourd NM, Nikitas N. Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *J Intensive Care Med.* 2019;885066619871452.
17. Thiessen SE, Vanhorebeek I, Derese I, Gunst J, Van den Berghe G. FGF21 Response to Critical Illness: Effect of Blood Glucose Control and Relation With Cellular Stress and Survival. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):E1319-27.
18. Kotulak T, Drapalova J, Kopecky P, Lacinova Z, Kramar P, Riha H, et al. Increased circulating and epicardial adipose tissue mRNA expression of fibroblast growth factor-21 after cardiac surgery: possible role in postoperative inflammatory response and insulin resistance. *Physiol Res.* 2011;60(5):757-67.

19. Gariani K, Drifte G, Dunn-Siegrist I, Pugin J, Jornayvaz FR. Increased FGF21 plasma levels in humans with sepsis and SIRS. *Endocr Connect*. 2013;2(3):146-53.
20. Li X, Zhu Z, Zhou T, Cao X, Lu T, Liang Y, et al. Early increases in serum FGF21 levels predict mortality of septic patients. *Cytokine*. 2018;111:428-33.
21. Li X, Zhu Z, Zhou T, Cao X, Lu T, He J, et al. Predictive value of combined serum FGF21 and free T3 for survival in septic patients. *Clin Chim Acta*. 2019;494:31-7.
22. Ebrahimi F, Wolffenbuttel C, Blum CA, Baumgartner C, Mueller B, Schuetz P, et al. Fibroblast growth factor 21 predicts outcome in community-acquired pneumonia: secondary analysis of two randomised controlled trials. *Eur Respir J*. 2019;53(2).
23. Chen H, Lu N, Zheng M. A high circulating FGF21 level as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Am J Transl Res*. 2018;10(9):2958-66.
24. Zhang W, Chu S, Ding W, Wang F. Serum Level of Fibroblast Growth Factor 21 Is Independently Associated with Acute Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129791.
25. Cheng J, Su X, Qiao L, Zhai C, Chen W. Circulating level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with the risks of unstable angina pectoris. *Biosci Rep*. 2018;38(5).
26. Ye D, Li H, Wang Y, Jia W, Zhou J, Fan J, et al. Circulating Fibroblast Growth Factor 21 Is A Sensitive Biomarker for Severe Ischemia/reperfusion Injury in Patients with Liver Transplantation. *Sci Rep*. 2016;6:19776.

27. Ruiz-Margain A, Pohlmann A, Ryan P, Schierwagen R, Chi-Cervera LA, Jansen C, et al. Fibroblast growth factor 21 is an early predictor of acute-on-chronic liver failure in critically ill patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2018;24(5):595-605.
  
28. Hindricks J, Ebert T, Bachmann A, Kralisch S, Lossner U, Kratzsch J, et al. Serum levels of fibroblast growth factor-21 are increased in chronic and acute renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(6):918-24.
  
29. Shenoy VK, Beaver KM, Fisher FM, Singhal G, Dushay JR, Maratos-Flier E, et al. Elevated Serum Fibroblast Growth Factor 21 in Humans with Acute Pancreatitis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0164351.
  
30. Thiessen SE, Van den Berghe G, Vanhorebeek I. Mitochondrial and endoplasmic reticulum dysfunction and related defense mechanisms in critical illness-induced multiple organ failure. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(10 Pt B):2534-45.
  
31. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
  
32. Patel R, Bookout AL, Magomedova L, Owen BM, Consiglio GP, Shimizu M, et al. Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop. *Mol Endocrinol.* 2015;29(2):213-23.

## Liitteet

## Liite 1. Yhteenvedotaulukko katsaukseen sisällytetyistä tutkimuksista

Otsikko	Kirjoittaja	Julkaisu	Vuosi-luku	Potilaat	Sisällytöskriteerit	Poissulkukriteerit	Tutkimusasetelma	Näytteidenotto ja laboratorion menetelmä	Vastemuuttajat	Tulokset	Rajoitteet
A high circulating FGF21 level as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction	Chen H, Lu N, Zheng M	American Journal of Translational Research	2018	183 AMI-potilasta, 55 kontrollia.	Ikä yli 18 vuotta, akuutti sydäninfarkti.	Tietty sydänsairaudet, perifeerinen verisuonisairaus, tietyt maksasairaudet, munuaisten vajaatoiminta, parenteraalinen ravitus, alkoholisismi, hypo- tai hypertyreosia, syöpä, tietyt lääkitykset (systemiset glukokortikoidit, fenofibraatti, metformiini, tiatsolinidiini).	Prospektiivinen kohorttitutkimus (seuranta-aika 24 kuukautta)	Kertapaastonäyte sairaalaan tuloa seuraavana aamuna.  FGF21-pitoisuuksien mittaus kaupallisella ELISA:lla (Biovendor Laboratory Medicine, Inc. Brno, Czech Republic).	Kokonaiskuolleisuus, kardiovaskulaarihaittatapahtumat (MACE): sydämen kuolema, uusinta infarkti, kohdesuonen uudelleenavaus, uudelleen sairaalahoitoon joutuminen sydämen vajaatoiminnan vuoksi	-FGF21-pitoisuus suurempi AMI-potilailla -FGF21-pitoisuus yli 123 pg/ml ennusti kardiovaskulaarihaittatapahtumien esiintyvyyttä	-Potilaat keski-ikäisiä tai iäkkäitä -Yksi keskus -Pieni otoskoko
Circulating fibroblast growth factor 21 is a sensitive biomarker for severe ischemia/reperfusion injury in patients with liver transplantation	Ye D, Li H, Wang Y, Jia W, Zhou J, Fan J, Man K, Lo C, Wong C, Wang Y, Lam KS, Xu A	Scientific reports	2016	Kaksi kohorttia. Kohortti 1: 38 maksansiirtopotilasta ja 38 tervettä kontrollia. Kohortti 2: 13 maksansiirtopotilasta.			Kohorttitutkimus	Kohortti 1: verinäytteet 2 h a.hepatican vapauttamisen jälkeen, maksabiopsiat siirtomaksasta ennen toimenpidettä ja 2 h sen jälkeen. Kohortti 2: toistuvat verinäytteet valtimokanyylin kautta.  FGF21-pitoisuuksien mittaus kaupallisella ELISA:lla (Antibody and Immunoassay services, Hong Kong, China).	Maksan I/R-vaurio 1. postoperatiivisena päivänä (ASAT >240 U/l, 6x viitealueen yläraja)	-Maksansiirron jälkeen FGF21-pitoisuudet noin 20x korkeampia kuin terveillä -FGF21-pitoisuudet nousivat huippuunsa 2h leikkauksen jälkeen ja laskivat perustasoon 48 h kuluessa -FGF21-pitoisuus yli raja-arvon 987.66 pg/ml 2 h reperfuusion jälkeen ennustaa I/R-vaurion kehittymistä -FGF21-pitoisuus 2h kohdalla korreloi 24 h kohdalla mitattujen ASAT- ja ALAT-pitoisuuksien kanssa -Immunohistokemiallisessa värjäyksessä FGF21-positiivisuus lisääntyy reperfuusion jälkeen ja lokalisoituu hepatosyyttien sytoplasmiaan	-Pieni otos -Lyhyt seuranta -Sekoittavat tekijät (muut FGF21-pitoisuutta nostavat sairaudet) -Kumpikin kohortti yhdestä, keskenään erillisestä, keskuksista
Circulating level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with the risks of unstable angina pectoris	Cheng J, Su X, Qiao L, Zhai C, Chen W	Bioscience reports	2018	197 potilasta (66 SAP, 76 UAP), 55 kontrollia (ei sepelvaltimotautia).	Tutkimukseen rekrytoitiin perättäisiä potilaita Shandong-yliopiston Qilu-sairaalaan 9/16 – 10/17.	Synnynäimen sydänvika, myokardiitti, tromboembolia, kardiomyopatia, kollageenitauti, vakavat maksa- ja munuaissairaudet, maligni sairaus, tietyt tulehdussairaudet.	Poikkileikkaus-tutkimus	Kertänäyte 12 h paaston jälkeen.  FGF21-pitoisuuksien mittaus kaupallisella ELISA:lla (DF2100, R&D Systems, Minneapolis, MN).		-FGF21-pitoisuus UAP-potilailla korkeampi kuin SAP-potilailla tai kontrolleilla -SAP-potilaiden ja kontrollien välillä FGF21-pitoisuudessa ei eroa -FGF21-pitoisuudella positiivinen korrelaatio cTnI- ja CK-MB-pitoisuuksien kanssa -FGF21 assosioitui UAP:n, mutta ei SAP:n kanssa	-Pieni otoskoko -Poikkileikkaus-tutkimus -Yksi keskus
Early increases in serum FGF21 levels predict mortality of septic patients	Li X, Zhu Z, Zhou T, Cao X, Lu T, Liang Y, He J, Liu C, Dou Z, Shen B	Cytokine	2018	120 tehohoito-potilasta.	Sepsis-diagnoosi (Sepsis 3 -kriteerit), yli 18 vuoden ikä.	Syöpä, sairaala- tai antibioottihoito edeltävän kahden viikon aikana, joutuminen uudelleen tehohoitoon.	Prospektiivinen kohorttitutkimus	Kertänäyte 24 h kuluessa diagnoosista.  FGF21-pitoisuuksien mittaus kaupallisella ELISA:lla (R&D Systems, USA).	Kuolleisuus 28 päivän kohdalla	-FGF21-pitoisuudet korkeampia kuolleilla potilailla -FGF21-pitoisuudet korreloivat sekä muiden markkereiden pitoisuuksien kanssa (IL-6, IL-10, TNF-α, PCT, CRP, LAC) että taudin vakavuutta kuvaavien pisteytysten kanssa (APACHE II, SOFA) -FGF21 ennustaa kuolleisuutta tulehdusta kuvaavia biomarkkereita paremmin -Potilailla, joilla FGF21-pitoisuus > 3200 pg/ml, kuoleman riski lähes 3x	-Yksikeskus -Pieni otoskoko -Kaikkia relevantteja markkereita ei testattu -Useampia markkereita sisältävä ennustemalli voisi ennustaa kuolleisuutta paremmin -FGF21-pitoisuuksista ei toistomittauksia
Elevated serum fibroblast growth factor 21 in humans with acute pancreatitis	Shenoy VK, Beaver KM, Fisher FM, Singhal G, Dushay JR, Maratos-Flier E, Flier SN	PLOS ONE	2016	25 potilasta, 20 tervettä kontrollia.	Akuutti pankreatiitti.	Maligni sairaus, diabeettinen ketoasidoosi.	Prospektiivinen kohorttitutkimus	Potilaiden FGF21-pitoisuuksia määritettiin seeruminäytteistä, jotka olivat jääneet yli kliinisestä näytteenotosta. Näytteitä useampana ajanhetkenä sairaalahoidon aikana. Kontrollilhenkilöiltä 3 näytettä 4 viikon ajanjaksoilta.  Kokonais-FGF21:n pitoisuuksien mittaus kaupallisella ELISA:lla (R&D systems, Minneapolis, MN), aktiivisen FGF21:n pitoisuuksien mittaus kaupallisella ELISA:lla (Eagle BioSciences, Nashua, NH).	Pankreatiitin vaikeusaste Atlanta-luokituksen perusteella	-Pankreatiittipotilailla FGF21-pitoisuudet koholla -FGF21-maksimipitoisuus 5. päivänä oireiden alusta, 4-6 päivää lipaasin pitoisuushuipun jälkeen -Aktiivisen FGF21:n osuus kokonais-FGF21:sta pysyi vakiona kullakin potilaalla -Kerrannaismuutos FGF21-pitoisuudessa vakavaa pankreatiittia sairastavilla suurempi kuin lievää sairastavilla -Absoluutiset muutokset FGF21-pitoisuudessa suurempia tehohoitoon joutuneilla -FGF21:n pitoisuushuipun ajoitus korreloi oraalisen ravituksen aloitukseen -Alkoholin aiheuttamaa pankreatiittia sairastavilla FGF21-pitoisuudet suurempia	-Näytteenotto potilaista kliinisin perustein, ei säännöllisin välein -Basaali-pitoisuudeksi valittu pienempi pitoisuus potilaalta ensimmäiseksi ja viimeiseksi mitatuista pitoisuuksista -Yksi keskus -Pieni otos



Otsikko	Kirjoittaja	Julkaisu	Vuosi-luku	Potilaat	Sisänotto-kriteerit	Poissulkukriteerit	Tutkimusasetelma	Näytteidenotto ja laboratorion menetelmä	Vastemuuttajat	Tulokset	Rajoitteet
FGF21 response to critical illness: effect of blood glucose control and relation with cellular stress and survival	Thiessen SE, Vanhorebeek I, Derese I, Gunst J, Van den Bergh G	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	2015	405 kriittisesti sairasta potilasta, 20 kontrollihenkilöä.	Kaikki 2.2.2000-18.1.2001 kirurgisia potilaita hoitavalla teho-osastolla hoidetut aikuispotilaat, jotka olivat mekaanisesti ventiloituja, ja joiden tehohoidon kesto oli vähintään 7 päivää.	Osallistuminen muihunkin tutkimukseen, kuolemassa olevat potilaat, DNR-linjatut potilaat.	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus (satunnaistaminen CIT- tai IIT-hoitoon), osana tutkimusta myös eläinyö	Näytteenotto potilaista teho-osastolle tullessa, hoitopäivinä 3 ja 7 sekä viimeisenä tehohoitopäivänä.  Seerumin FGF21-pitoisuuden mittausta kaupallisella ELISA:lla (R&D Systems).	Tehohoitokuolleisuus	-FGF21-pitoisuudet kriittisesti sairailta teho-osastolle tullessa 8x kontrollihenkilöitä korkeammat -FGF21-pitoisuudet laskivat seurannassa, mutta pysyivät kohonneina kontrollihenkilöihin nähden -Tehohoidon aikana kuolleilla FGF21-pitoisuudet suurempia kuin elossa pysyneillä -Normoglykemian ylläpito insuliini-infuusiolla (IIT) pienensi FGF21-pitoisuuksia -IIT:n kuolleisuutta vähentävä vaikutus selittyi tilastollisesti ainakin osittain sen vaikutuksella FGF21-pitoisuuteen	-Tulokset vahvistettava jatkotutkimuksissa
Fibroblast growth factor 21 is an early predictor of acute-on-chronic liver failure in critically ill patients with cirrhosis	Ruis-Márgain A, Pohlmann A, Ryan P, Schierwagen R, Chi-Cervera LA, Jansen C, Mendez-Guerrero O, Flores-García NC, Lehmann J, Torre A, Macías-Rodríguez RU, Trebicka J	Liver transplantation	2018	2 kohorttia. Harjoituskohortti (Bonn, Saksa): 34 kriittisesti sairasta tehohoitopotilasta (24 maksakirroosi-potilasta, 10 kriittisesti sairasta kontrollia), 42 tervettä kontrollia. Vahvistuskohortti (Mexico city, Mexico): 78 tehohoidossa olevaa maksakirroosi-potilasta.	Tulosityy sairaalaan maksakirroosin akuutti dekompensoitio (CANONIC tutkimuksen kriteerit).		Prospektiivinen kohorttitutkimus	Verinäytteiden otto tutkimukseen ottopäivänä.  FGF21-pitoisuuksien mittausta kaupallisella ELISA:lla (R&D Systems Inc, Minneapolis, MN).	ACLF esiintyvyys, kuolleisuus	-ACLF-potilailla FGF21-pitoisuudet suurimpia -Kirroosipotilailla FGF21-pitoisuudet koholla kontrolliin verrattuna -Kriittisesti sairailta FGF21-pitoisuudet koholla terveisiin kontrolliin verrattuna -FGF21-pitoisuudet korreloivat MELD-, MELD-Na- ja CLIF-SOFA-pisteytysten kanssa -FGF21 ei assosioitunut infektoihin vaan tiettyihin elinhäiriöihin, ennen kaikkea munuaisten ja maksan vajaatoimintaan -FGF21-pitoisuudet vastaavalla tavalla koholla potilailla, joilla oli ACLF jo tehohoidon tullessa, ja niillä, joille se kehittyi tehohoidon aikana -FGF21-pitoisuudella ei assosiaatiota kuolleisuuteen	-Pieni otoskoko
Fibroblast growth factor 21 predicts outcome in community-acquired pneumonia: a secondary analysis of two randomized controlled trials	Ebrahimi F, Woffenbuttel C, Blum CA, Baumgartner C, Mueller B, Schuetz P, Meier C, Kraenzlin M, Christ-Crain M, Betz MJ	European Respiratory Journal	2019	509 potilasta (150 ProCAP- ja 359 STEP- tutkimuksesta). 56 nuorta, tervettä, kontrollihenkilöä. 40 vanhaa, tervettä, kontrollihenkilöä.	Vähintään 18-vuotiaita avosyntyistä keuhkokuumeetta sairastavia potilaita sveitsiläisten tertiärkeskusten päävystys-poliklinikoilta ja osastoilta, rekrytointi 24 h kuluessa sairaalaan tulosta.	ProCAP: kystinen fibroosi, aktiivinen keuhkotuberkuloosi, sairaalasynytinen pneumonia, vakavasti immuunipuutteiset potilaat. STEP: pysyvä kyvyttömyys suostumuksen antoon tutkimukseen osallistumisesta, aktiivinen suonenisäisten huumeidien käyttö, akuutti palovamma, suolistoverenvuoto viimeisen 3 kk aikana, lisämunuaisen vajaatoiminta, glukokortikoidilääkitystä vaativat tilat (annoksella 0.5 mg/kg prednisoniekvivalenttia päivässä tai enemmän), raskaus tai imetys, vakava immuunipuute, kystinen fibroosi, aktiivinen tuberkuloosi.	Sekundaarinen analyysi kahdesta satunnaistetusta kontrollidusta tutkimuksesta (ProCAP- tutkimuksessa satunnaistaminen PCT-ohjattuun antibiootit hoitoon tai tavanomaiseen hoitoon, STEP- tutkimuksessa satunnaistaminen prednisoni 50 mg x 1 tai plasebolääkitykseen 7 vrk ajan)	Verinäytteet päivystyspoliklinikalla ja päivänä 3. ProCAP-tutkimuksesta näytteet saatavilla vielä 150 potilaalle. STEP-tutkimuksen osalta sisällytettiin kaikki näytteet päättökäytöksestä (University Hospital Basel, 359 potilasta).  FGF21-pitoisuuksien mittausta kaupallisella ELISA:lla (ProCAP: R&D Systems, Minneapolis, MN, USA; STEP: ProteinSimple, San Jose, CA, USA). Määrittysten tulokset korreloivat hyvin keskenään ( $R^2=0.97$ , valmistajien toimittama tieto).	Kuolleisuus 30 päivän aikana, sairaalahoidon kesto, TTCS, suonensisäisen antibiootit hoidon kesto, antibiootit hoidon kesto kokonaisuudessaan, avohoitopneumonian komplikaatiot	-Avosyntyistä pneumoniam sairastavilla FGF21-pitoisuudet koholla -Päivänä 3 potilaiden FGF21-pitoisuudet olivat laskeneet, mutta yhä koholla -FGF21-pitoisuus sitä suurempi, mitä korkeammat PSI-pisteet -FGF21-pitoisuus erotteli korkean riskin potilaista (PSI IV ja V) matalan riskin potilaista (PSI I-III) paremmin kuin perinteiset biomarkerit (CRP, PCT, leukosyytit) -Korkeampi FGF21-pitoisuus assosioitui pidempään iv-antibiootit hoitoon, kokonaisantibiootit hoitoon ja sairaalahoitoon -Potilailla, joilla FGF21-pitoisuus suurempi, TTCS pidempi ja enemmän kirurgisia tehohoitoon -30 päivän aikana kuolleilla FGF21-pitoisuudet korkeampia kuin elossa pysyneillä -Terttiilillä, jolla FGF21-pitoisuus korkein, kuolemanriski yli kolminkertainen -Kuolleilla potilailla FGF21-pitoisuudet nousivat seurannassa -Kuolleisuuden ennustamisessa FGF21 saman tasoinen kuin PSI, parempi kuin CRP tai PCT -Prednisonia saaneilla potilailla FGF21-pitoisuudet laskivat	-Tulokset pätevät vain vakavampaa avosyntyistä pneumoniam sairastaville -Sekundaarinen analyysi kahdesta aienmasta tutkimuksesta -Tuoreemmassa STEP-tutkimuksessa hoitotulokset kaikkien parempia
Increased circulating and epicardial adipose tissue mRNA expression of fibroblast growth factor-21 after cardiac surgery: possible role in postoperative inflammatory response and insulin resistance	Kotulák T, Drápalová J, Kopecký P, Lacinová Z, Kramář P, Říha H, Netuka I, Malý J, Housa D, Bláha J, Šváčina S, Haluzik M	Physiological Research	2011	15 potilasta.	Sepelvaltimoiden ohitusleikkaus kehonulkoisella verenkierron, miessukupuoli.	Diabetes, akuutti tai krooninen munuaisten vajaatoiminta, maligniteetti, kilpirauhassairaudet, akuutti infektio, fibraatti- tai metformiinihoito.	Prospektiivinen kohorttitutkimus	Seeruminäytteet ennen anestesian induktiota, ennen kehonulkoisen verenkierron aloittamista, leikkauksen loputtua sekä 6, 24, 48 ja 96 h toimenpiteen jälkeen. Kudostenäytteidenotto epikardialisesta ja ihonalaisesta rasvakudoksesta sekä kylkilävälähästä leikkauksen alussa ja lopussa.  FGF21-pitoisuuksien mittausta seeruminäytteistä kaupallisella ELISA:lla (BioVendor, Modrice, Czech republic).		-Seerumin FGF21-pitoisuudet huippusaan 6 h leikkauksen jälkeen -FGF21-pitoisuudet palasivat basaalitasolle 96 h leikkauksen jälkeen -Insuliinihoitoa saavien potilaiden FGF21-pitoisuudet korkeampia -Leikkauksen alussa FGF21:n mRNA:n ilmentymistä enemmän luurankoliikakassa kuin rasvakudoksissa -Leikkauksen alussa FGF21-proteiinia ilmeni enemmän luurankoliikakassa kuin ihonalaisessa rasvassa -Postoperatiivisesti FGF21-mRNA:n ilmentyminen oli entallaan luurankoliikakassa ja ihonalaisessa rasvakudoksessa, mutta se lisääntyi epikardialisessa rasvassa	-Pieni otoskoko -Vain miespotilaita

Otsikko	Kirjoittaja	Julkaisu	Vuosi-luku	Potilaat	Sisäänotto-kriteerit	Poissulkukriteerit	Tutkimusasetelma	Näytteidenotto ja laboratorion menetelmä	Vastemuuttajat	Tulokset	Rajoitteet
Increased FGF21 plasma levels in humans with sepsis and SIRS	Gariani K, Drifite G, Dunn-Siegrist I, Pugin J, Jornayvaz FR	Endocrine connections	2013	22 sepsispotilasta, 11 SIRS-potilasta, 12 tervettä kontrollia.	Aikuisia yliopistosairaalan teho-osaston yli 18-vuotiaita potilaita, joilla vaika sepsis, septinen sokki tai ei-infektioperäinen SIRS 24h kuluessa teho-osastolle ottamisesta.		Prospektiivinen kohorttitutkimus, osana myös in vitro-tutkimus HepG2- ja HUH7-soluilla	Kertaverinäytteet potilailta teho-osastolle tulon yhteydessä valtimokanonylistä, terveiltä vapaaehtoisilta laskimonäytteet. Kolmelta sepsispotilaalta otettuja näytteitä.  FGF21-pitoisuuksien mittaus kaupallisella ELISA:lla (BioVendor GmbH, Heidelberg, Germany).	APACHE II- ja SAPS2-pisteytykset	-FGF21-pitoisuudet sepsispotilailla 10x suuremmat ja SIRS-potilailla 6x suuremmat kuin terveillä kontrolleilla -FGF21-pitoisuudet sepsispotilailla korkeampia kuin SIRS potilailla -Ei merkittävää korrelaatiota FGF21-pitoisuuden ja APACHE II- ja SAPS2-pisteytyksen välillä	-Pieni otoskoko -Heterogeeninen aineisto -Osa potilaiden kliinisistä tiedoista ei tukijoiden käytössä
Predictive value of combined serum FGF21 and free T3 for survival in septic patients	Li X, Zhu Z, Zhou T, Cao X, Lu T, He J, Liang Y, Liu C, Dou Z, Shen B	Clinica Chimica Acta	2019	120 sepsispotilasta (sama aineisto kuin Li et al. Early increases in serum FGF21 levels predict mortality of septic patients. Cytokine. 2018;111:428-33.).	Sepsis-diagnoosi (Sepsis-3 - kriteerit), ikä yli 18 vuotta.	Syöpä, sairaala- tai antibioottihoidon edeltävän kahden viikon aikana, joutuminen uudelleen tehohoitoon.	Prospektiivinen kohorttitutkimus	Näytteenotto 24 h kuluessa diagnnoosista.  FGF21-pitoisuuksien mittaus kaupallisella ELISA:lla (R&D Systems, USA).	28 päivän kuolleisuus	-Kuolleilla vapaan T3:n, T3:n, vapaan T4:n ja T4:n pitoisuudet pienempiä kuin clossa pysynteillä -T3, vapaa T3, T4 ja vapaa T4 korreloivat negatiivisesti APACHE II- ja ΔSOFA-pisteytyksiin -FGF21:n pitoisuus korreloi negatiivisesti T3:n, vapaan T3:n, T4:n ja vapaan T4:n pitoisuuden kanssa -Yksittäisistä biomarkkereista FGF21 ennusti parhaiten 28 päivän kuolleisuutta -Malli, jossa huomioidaan ΔSOFA-pisteytys, vapaan T3:n ja FGF21:n pitoisuus ennustaa parhaiten kuolleisuutta 28 päivän aikana	-Metabolisia muuttujia ei analysoitu -Biomarkkereiden pitoisuuksista vain kertamittaukset
Serum level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with acute myocardial infarction	Zhang W, Chu S, Ding W, Wang F	PLOS ONE	2015	55 AMI potilasta, 45 kontrollipotilasta (rintakipuista, joilla ei sydäninfarktia).	Yli 18-vuotiaita potilaita, joilla akuutti sydäninfarkti.	Statinilääkityksen sopimattomuus, stroke tai viskeraalinen verenvuoto edeltävän 6kk aikana, vakava munuaissairaus, koagulopatia, tietyt sydänsairaudet, perifeerinen verisuonisairaus, syöpä, elinajanodote alle 1 vuosi, lyhyen ajan prognoosia heikentävä sairaus.	Prospektiivinen kohorttitutkimus	Seeruminäytteet yön yli paaston jälkeen 1., 3. ja 7. päivänä oireiden alusta.  FGF21-pitoisuuksien mittaus kaupallisella ELISA:lla (Antibody and Immunoassay Services, University of Hong Kong).	Kokonaiskuolleisuus, uusinta infarkti, uudelleenkirjaus sairaalahoitoon	-FGF21-pitoisuus 1. päivänä AMI-potilailla koholla -Korkea FGF21-taso AMI-potilailla säilyi viikon ajan -FGF21 assosioitui AMI:n voimakkaammin kuin paastosokeri tai tupakointi -FGF21-pitoisuudet 7. päivänä suurempia potilailla, jotka saivat uusinta infarktin 30 päivän kuluessa	-Pieni otoskoko -Homogeeninen otos (keski-ikäisiä ja iäkkäitä kiinalaisia, yksi keskus)
Serum levels of fibroblast growth factor-21 are increased in chronic and acute renal dysfunction	Hindricks J, Ebert T, Bachmann A, Kralisch S, Lössner U, Kratzsch J, Stolzenburg JU, Dietel A, Beige J, Anders M, Bast I, Bliher M, Stumvoll M, Fasshauer M	Clinical Endocrinology	2014	Kohortti 1: 499 CKD potilasta, stage 1-5. Kohortti 2: 32 potilasta, joille tehtiin unilateraalinen partielli tai totaali nefrektomia.	Kohortti 2: ikä 18-80 vuotta.	Kohortti 2: hemodialyysi, hereditääriset munuaisskystat, glomerulonefriitti, yleistynyt tulehdus.	Kohortti 2: prospektiivinen kohorttitutkimus	Kohortti 2: ennen leikkausta paastonäyte, leikkauksen jälkeen toinen näyte 30 h kuluessa.  FGF21-pitoisuuksien mittaus kaupallisella ELISA:lla (BioVendor, Modrice, Czech Republic).	Kohortti 2: munuaisfunktio (kreatiniini, eGFR)	Kohortti 2: -FGF21:n seerumipitoisuudet nousivat toimenpiteen jälkeen -FGF21-pitoisuuden muutokset korreloivat positiivisesti kreatiniinipitoisuuden muutoksiin -eGFR muutokset assosioituivat FGF21-pitoisuuden muutoksiin negatiivisesti	-Kohortissa 2 pieni otoskoko

ACLF acute-on-chronic liver failure; akuutti maksan vajaatoiminta, johon liittyy myös muu elintoimintahäiriö  
ALAT alaniiniaminotransferaasi  
AMI acute myocardial infarction, akuutti sydäninfarkti  
APACHE II acute physiology and chronic health evaluation II  
ASAT aspartaattiamiinotransferaasi  
CIT conventional insulin therapy, tavanomainen insuliinihoito  
CKD chronic kidney disease, krooninen munuaisten vajaatoiminta  
CK-MB creatine kinase-MB, kreatiinikinaasin MB-alayksikkö  
CLIF chronic liver failure  
CRP C-reactive protein, C-reaktiivinen proteiini  
cTnl cardiac troponin I, sydänperäinen troponiini I  
DNR do not resuscitate, "älä elvytä"  
ELISA enzyme-linked immunosorbent assay, entsyymivälitteinen immunosorbenttimääritys  
IIT intensive insulin therapy, tehostettu insuliinihoito  
IL-6 interleukini 6  
IL-10 interleukini 10  
I/R-vaurio iskemia/reperfuusiovaurio

LAC lactate, laktaatti  
MACE major adverse cardiovascular event, kardiovaskulaarihaittapahtuma  
MELD model for end-stage liver disease  
MELD-Na model for end-stage liver disease-sodium  
PCT procalcitonin, prokalsitoniini  
PSI Pneumonia Severity Index  
SAP stable angina pectoris, stabiili angina pectoris  
SAPS2 simplified acute physiology score 2  
SIRS systemic inflammatory response syndrome, systeeminen tulehdusreaktio-oireyhtymä  
SOFA sequential organ failure assessment  
Stroke aivohalvaus  
T3 trijodityroniini  
T4 tyrokksiini  
TNF-α tumor necrosis factor α, tuumorinekroositekijä alfa  
TTCS time to clinical stability, aika peruselintoimintojen vakautumiseen (peruselintoimintojen kahdessa perättäisessä 12 h välein tehdyssä mittauksessa)  
UAP unstable angina pectoris, epästabiili angina pectoris